DEUX TECHNIQUES COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie et radiochirurgie des métastases cérébrales

Rogatien Faguer*, Jean-Jacques Mazeron, Philippe Metellus*****
* Département de neurochirurgie, hôpital Larrey, CHU d'Angers, 49100 Angers, France.
** Département de radiothérapie, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France.
*** Département de neurochirurgie, hôpital de La Timone, AP-HM, 13385 Marseille Cedex 5, France.
philippe.metellus@ap-hm.fr

L'incidence des métastases cérébrales est en augmentation en raison des progrès de l'imagerie, des traitements locaux et des thérapies ciblées. La chirurgie et la radiochirurgie sont des techniques validées pour leur traitement. Nous aborderons ici les indications, les résultats et les risques propres à chacune de ces deux techniques de traitement local des métastases cérébrales.

Traitement par chirurgie

Comme toute tumeur cérébrale, les métastases doivent être opérées par des équipes entraînées au sein de plateaux techniques adaptés comprenant un bloc opératoire avec le matériel nécessaire (microscope opératoire, neuronavigation, aspirateur ultrasonique), un service de réanimation neurochirurgicale et un service d'imagerie disponible 24 heures sur 24. L'intervention peut être réalisée sous anesthésie générale ou en chirurgie éveillée selon la situation de la tumeur. Après avoir effectué une incision cutanée (dont le type dépend des équipes et de la localisation tumorale), une craniotomie est réalisée. La dure-mère est ensuite ouverte avant de réaliser une cortectomie puis une exérèse de la métastase. La résection en bloc des métastases cérébrales doit être privilégiée car elle diminue significativement le risque de récurrence locale comparativement à une résection en plusieurs fragments.[1]

Sélection des patients éligibles à une chirurgie

La sélection des patients qui doivent avoir une chirurgie d'exérèse est primordiale. Elle doit tenir compte du statut clinique du patient, du statut systémique de la maladie et des caractéristiques des métastases cérébrales. Les patients doivent être en bon état général sans comorbidités cardiovasculaires ou pulmonaires contre-indiquant une anesthésie générale. Plusieurs scores pronostiques sont disponibles pour orienter le thérapeute dans sa décision thérapeutique.

Le score RPA *(Recursive Partitioning Analysis)* établi par le *Radiation Therapy Oncology Group* se fonde sur : un âge inférieur ou supérieur à 65 ans, l'indice KPS *(Karnofsky Performance Status)* inférieur ou supérieur à 70 (*v.* p. 686), et le contrôle ou non de la maladie systémique ; il a été l'un des premiers reconnus et reste largement utilisé. Son principal défaut est de ne pas tenir compte du type de cancer primitif.

Le score GPA *(Graded Prognostic Assessment)*, développé à partir d'une cohorte de 1 960 patients,[2] et sa version DS-GPA *(Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment)*, établie sur une cohorte de 3 940 patients,[3] ont permis d'établir d'autres facteurs pronostiques majeurs. Le score DS-GPA tient compte de l'âge, du KPS et de la présence de métastases extracérébrales, mais également du nombre de métastases cérébrales et du type de cancer primitif. Ce score est donc adapté à chaque type de cancer primitif (cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules et à petites cellules, cancer du sein, cancer du rein, cancers gastro-intestinaux, mélanome). Il permet de prédire la médiane de survie des patients atteints de métastases cérébrales en fonction du cancer primitif et ainsi d'instaurer un traitement adapté.

La légitimité de la chirurgie doit être discutée pour les patients dont l'indice KPS est inférieur à 70, en raison du mauvais pronostic,[4] sauf si le KPS est abaissé par un trouble neurologique lié à la métastase cérébrale.

Le contrôle systémique du cancer primitif doit être systématiquement évalué avant toute chirurgie car il constitue un des facteurs pronostiques majeurs retrouvés dans le score RPA. En effet, la majorité des décès des patients ayant des métastases cérébrales sont dus à l'évolution de la maladie systémique.[5]

Le nombre, la taille, l'histologie et la localisation des métastases cérébrales sont des facteurs à prendre en compte avant d'envisager une indication chirurgicale.

Indications thérapeutiques

Le traitement chirurgical d'une métastase cérébrale unique doit être préféré à la radiochirurgie pour les métastases de plus 3 cm de diamètre (symptomatiques ou non), pour les tumeurs nécrotiques, kystiques ou entourées d'un halo œdémateux, et pour les métastases de plus de 9 cm^3 situées en zone motrice.[6]

Le traitement chirurgical des métastases cérébrales multiples est plus controversé. Une équipe a montré que la survie globale était identique chez les patients ayant eu l'exérèse complète de

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

1 à 3 métastases cérébrales sans augmentation de la morbidité ou de la mortalité.[7]

Les métastases situées dans la fosse cérébrale postérieure entraînant un effet de masse ou une hydrocéphalie sont une menace vitale à très court terme pour les patients (fig. 1). En cas d'hydrocéphalie obstructive, une dérivation du liquide céphalorachidien temporaire (dérivation ventriculaire externe) ou définitive (dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculo-cysternostomie) peut être réalisée avant d'envisager l'exérèse tumorale.

L'exérèse chirurgicale doit être privilégiée en raison de son efficacité immédiate permettant de gagner le temps nécessaire à la mise en place des traitements adjuvants.

Indications diagnostiques

La chirurgie (biopsie ou exérèse) est la seule technique permettant d'obtenir le diagnostic histologique de métastase cérébrale. C'est primordial lorsque le cancer primitif est inconnu, pour éliminer un diagnostic différentiel (glioblastome, abcès cérébral, lésions inflammatoires) ou pour différencier une radionécrose d'une récidive tumorale chez les patients préalablement irradiés. La chirurgie peut également être réalisée pour obtenir du tissu et réaliser un diagnostic moléculaire nécessaire à l'introduction de thérapies ciblées.

Traitement par radiochirurgie

La radiochirurgie, ou radiothérapie stéréotaxique non fractionnée, repose sur la convergence de mini-faisceaux issus d'une source d'irradiation et dirigés vers un isocentre afin d'administrer une forte dose de radiothérapie en évitant de léser les structures adjacentes.

Réalisée sous anesthésie locale durant une hospitalisation de courte durée (de 24 à 48 heures), elle n'entraîne pas ou peu de chute de cheveux.

La radiochirurgie peut être envisagée pour les lésions dont le diamètre est inférieur à 3 cm. Elle doit être privilégiée pour traiter les métastases cérébrales dépourvues de nécrose et ayant un faible œdème péritumoral. Elle est particulièrement utile pour le traitement des métastases cérébrales de petite taille (fig. 2), des métastases situées dans les régions profondes du cerveau (thalamus), ou pour les lésions du tronc cérébral.

Résultats des deux techniques

Certains arguments cliniques ou radiologiques cités ci-dessus aident le praticien à choisir un traitement local par chirurgie ou radiochirurgie plutôt qu'un autre. Cependant, dans bon nombre de cas, les deux traitements sont envisageables. Les résultats des grandes études ci-dessous peuvent dans ce cas aider le praticien à décider du traitement le plus adapté à son patient.

Chirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique *vs* radiothérapie pan-encéphalique seule

L'intérêt de la chirurgie dans le traitement des métastases cérébrales uniques a été démontré, avec une survie globale de 40 semaines pour les patients opérés *vs* 19 semaines pour les patients non opérés.[8]

Chirurgie ou radiochirurgie plus surveillance *vs* chirurgie ou radiochirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique

L'irradiation pancérébrale après chirurgie ou radiochirurgie n'a pas permis d'augmenter la survie globale de manière significative chez les patients ayant 1 à 3 métastases cérébrales.[9]

Radiochirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique *vs* radiothérapie pan-encéphalique seule

Les patients avec une métastase cérébrale unique ayant reçu un traitement par radiochirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique avaient une survie globale plus longue que les patients ayant reçu une radiothérapie pan-encéphalique seule (6,5 mois *vs* 4,9 mois, p = 0,04).[10] Ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les patients ayant 2 ou 3 métastases cérébrales (p = 0,97). Le contrôle local de la maladie était également amélioré dans le bras ayant reçu la radiochirurgie (p = 0,01).

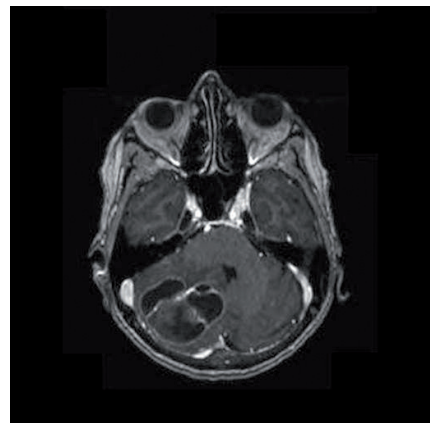

FIGURE 1 **Volumineuse métastase cérébelleuse menaçant le pronostic vital. Imagerie par résonance magnétique en coupe axiale T1 avec gadolinium.**

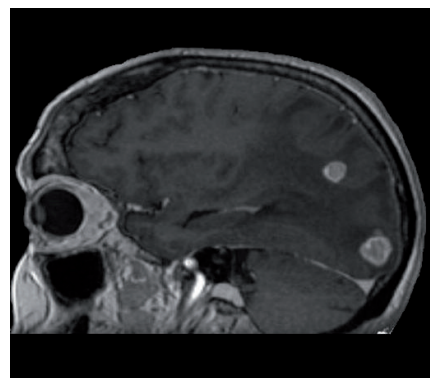

FIGURE 2 **Métastases cérébrales de petite taille accessibles au traitement radiochirurgical. Imagerie par résonance magnétique en coupe sagittale T1 avec gadolinium.**

Radiochirurgie seule *vs* radiochirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique

Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie globale entre les patients ayant reçu une radiochirurgie plus une radiothérapie pan-encéphalique *vs* les patients ayant reçu une radiothérapie pan-encéphalique (7,5 mois *vs* 8 mois, p = 0,42).[11] Ces résultats non significatifs en termes de survie globale sont probablement dus à l'agressivité de la maladie systémique plus qu'au contrôle local de

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

la maladie qui était améliorée dans le groupe radiochirurgie plus radiothérapie pan-encéphalique *vs* radiochirurgie seule ($p < 0,01$).

Risques liés aux traitements

Risques non spécifiques

Les risques liés à l'anesthésie générale, les risques d'infections nosocomiales du foyer opératoire sont des risques inhérents à tout geste chirurgical et ne sont pas retrouvés lors du traitement radiochirurgical réalisé sous anesthésie locale et sans craniotomie.

Risques spécifiques et surveillance

Les principaux risques liés au traitement chirurgical sont l'apparition d'un hématome du foyer opératoire pouvant entraîner une reprise chirurgicale précoce. Les patients opérés sont donc surveillés dans une unité de soins continus ou dans un service de réanimation pendant les 24 heures suivant l'intervention.

Le risque d'infection nosocomiale est présent comme pour toute intervention chirurgicale. Bien que rare, certains patients peuvent développer une méningite postopératoire, voire un abcès de la cavité de résection conduisant à une réintervention.

La surveillance de la cicatrice doit être réalisée par une infirmière à domicile toutes les 48 heures jusqu'à l'ablation des agrafes ou des fils (10 à 12 jours après l'intervention, selon le chirurgien). Parfois, une collection souple sous-cutanée peut apparaître juste après l'intervention ou secondairement. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de liquide céphalorachidien sans gravité ; il ne faut surtout pas piquer dans cette collection mais avertir le neurochirurgien qui décidera de la conduite à tenir.

Le risque de déficit neurologique postopératoire est évalué du mieux possible par le neurochirurgien. Il est augmenté en cas de métastases cérébrales situées dans les zones fonctionnelles.

Il semble que le risque de déficit postradiochirurgie de métastases cérébrales situées dans le cortex moteur soit moins important que celui de la chirurgie pour les lésions de moins de 9 cm^3.[11]

Conclusion

La prise en charge des métastases cérébrales repose désormais sur deux techniques complémentaires que sont la chirurgie et la radiochirurgie. L'analyse du statut systémique du cancer primitif, l'état général du patient et les caractéristiques des métastases sur l'imagerie permettent d'orienter vers un traitement chirurgical ou radiochirurgical. Ces deux types de traitement ont l'avantage de pouvoir être répétés si besoin, à la différence de la radiothérapie pan-encéphalique. Le choix du traitement doit faire l'objet d'une discussion collégiale au sein des réunions de concertations pluridisciplinaires. •

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉSUMÉ Chirurgie et radiochirurgie des métastases cérébrales

Le progrès des traitements des métastases cérébrales a permis une augmentation de la survie et une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer. La chirurgie et la radiochirurgie sont des techniques validées pour le traitement des métastases cérébrales. Ces deux modalités de traitements peuvent être désormais utilisées séparément ou en association en fonction des situations cliniques (âge, statut du cancer primitif, type de cancer primitif, indice de Karnofsky) et radiologiques (nombre de métastases cérébrales, localisation). Dans cet article, les principales données de la littérature sur la place de la chirurgie et de la radiochirurgie dans le traitement des métastases cérébrales sont exposées.

SUMMARY Brain metastases surgery and stereotactic radiosurgery

Recent progresses in treatment of brain metastases have improved survival and quality of life in cancer patients. Surgery and stereotactic radiosurgery are two validated technics for brain metastases treatment. Actually, these two modalities of treatment could be used separately or in combination depending on the clinical situation (age, primitive disease status, type of primitive cancer, Karnofsky performance status) and radiological situation (number of brain metastases, localization). In this article, data from trials that examine the role of surgery and stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases are reviewed.

RÉFÉRENCES

1. **Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, et al.** Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg 2010;113:181-9.
2. **Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, et al.** A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. J Neurosurg 2008;109:87-9.
3. **Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al.** Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012;30:419-25.
4. **Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al.** Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:745-51.
5. **Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al.** A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78:1470-6.
6. **Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD.** Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. J Neurosurg 2013;119:683-8.
7. **Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al.** Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. J Neurosurg 1996;84:748-54.
8. **Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al.** A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990;322:494-500.
9. **Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al.** Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011;29:134-41.
10. **Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al.** Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004;363:1665-72.
11. **Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al.** Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy *vs* stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006;295:2483-91.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN